Institut Central des
Hôpitaux Valaisans

Division Pharmacie
www.ichv.ch

Médicaments antalgiques :

Comment les administrer ?
Quel suivi ?

Dr Johnny Beney
johnny.beney@ichv.ch

SUVA, Clinique Romande de réadaptation, Sion, 2 avril 2004

Plan

- Pharmacocinétique
- Galénique
- Médicaments utilisés en antalgie
  - Voie systémique (paliers 1-2-3 de l'OMS)
  - Co-analgésiques (antidépresseurs, anticonvulsivants)
  - Application locale (anesthésiques, AINS, capsaïcine)
- Conclusion

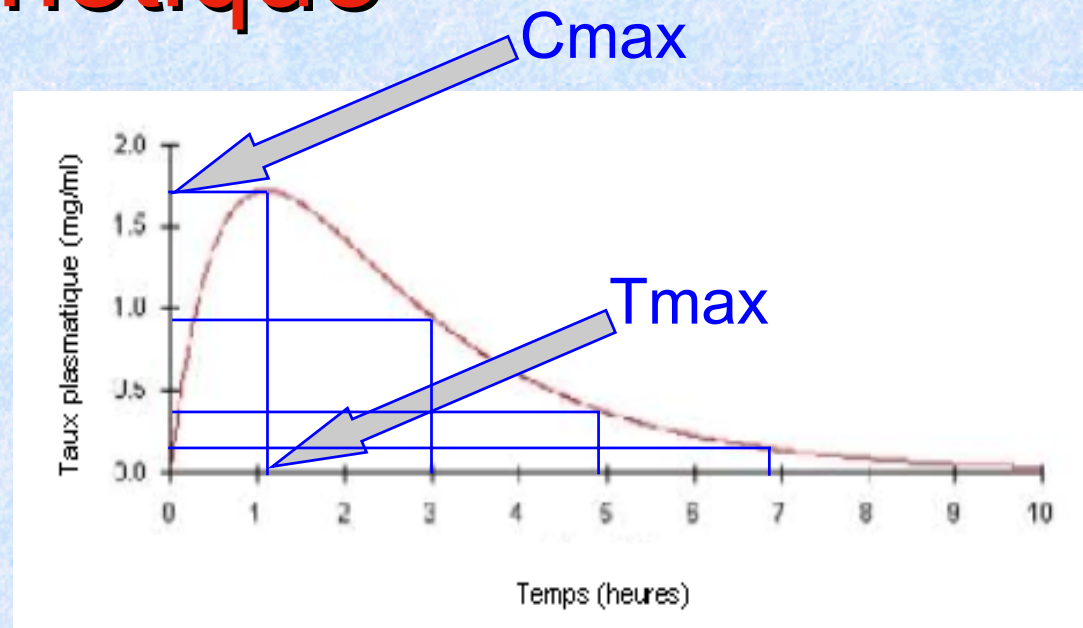
La douleur, un rappel

- Douleur
  - utile (signal d'alarme)
  - nuisible (chronique)
- Classification selon la physiopathologie
  - Douleur par excès de nociception (stimulation des récepteurs)
  - Douleur par désafférentation ou neurogène (perturbation des voies de la nociception)

  ⇒ Approches pharmacologiques différentes

Pharmacocinétique

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination

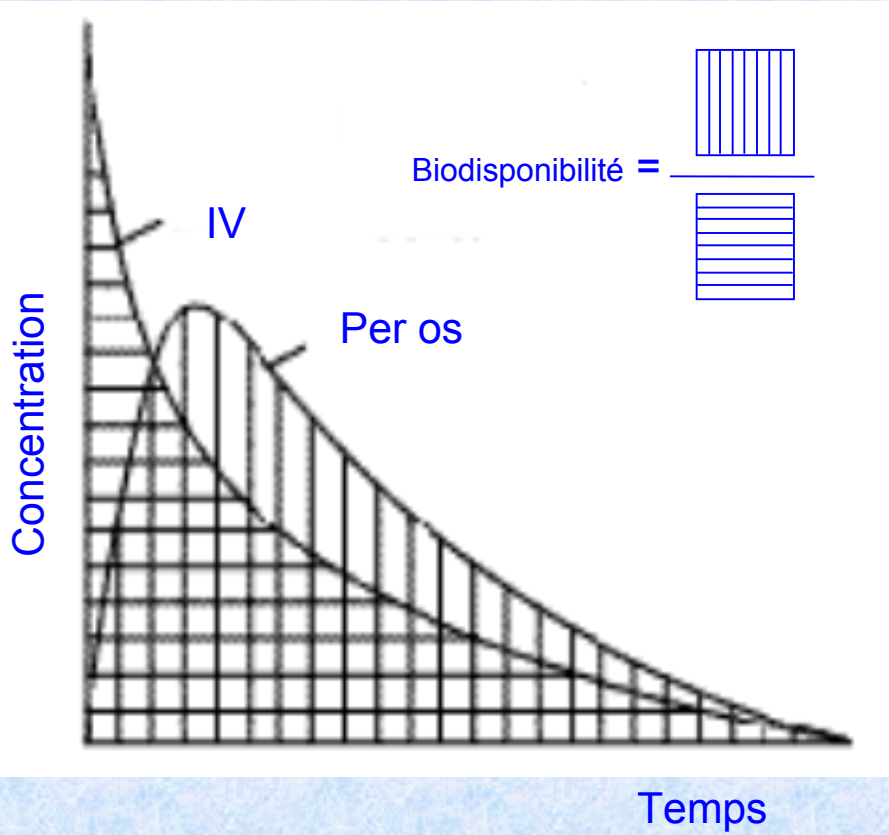


- **Demi-vie** : durée nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié
  - Après 3,3 demi-vies, la concentration est de 10 % de Cmax
  - Après 7 demi-vies, la concentration est de 1 % de Cmax

Biodisponibilité : F

- Biodisponibilité : **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale
- Influences :
  - Dégradation dans la lumière intestinale
  - Métabolisme (entérocyte, foie)
- Voies d'administration évitant l'effet de premier passage hépatique :

  IV, sublinguale, trans-dermique, nasale



Galénique

- Détermine la libération du principe actif
- Processus en amont de ADME (LADME)
- Confère des propriétés cinétiques différentes au médicament

- La galénique des formes retard est complexe
- Le broyage d'un comprimé retard peut modifier totalement ses propriétés cinétiques

Paliers OMS

Palier I	Palier II	Palier III
Analgésiques non opioïdes	**Opiacés faibles** (+ analgésiques non opioïdes)	**Opiacés puissants** (+ analgésiques non opioïdes)

Rotation des opioïdes
Techniques de bloc
Techniques de dénervation
Analgésie périmédullaire en continu
Techniques de neurostimulation

Co-analgésiques: antidépresseurs, antiépileptiques, neuroleptiques, anxiolytiques (sédatifs), myorelaxants centraux, toxine botulinique A, corticostéroïdes, capsaïcine, agonistes du récepteur alpha-2-adrénergique, antagonistes du récepteur de la NMDA, calcitonine, bisphosphonate

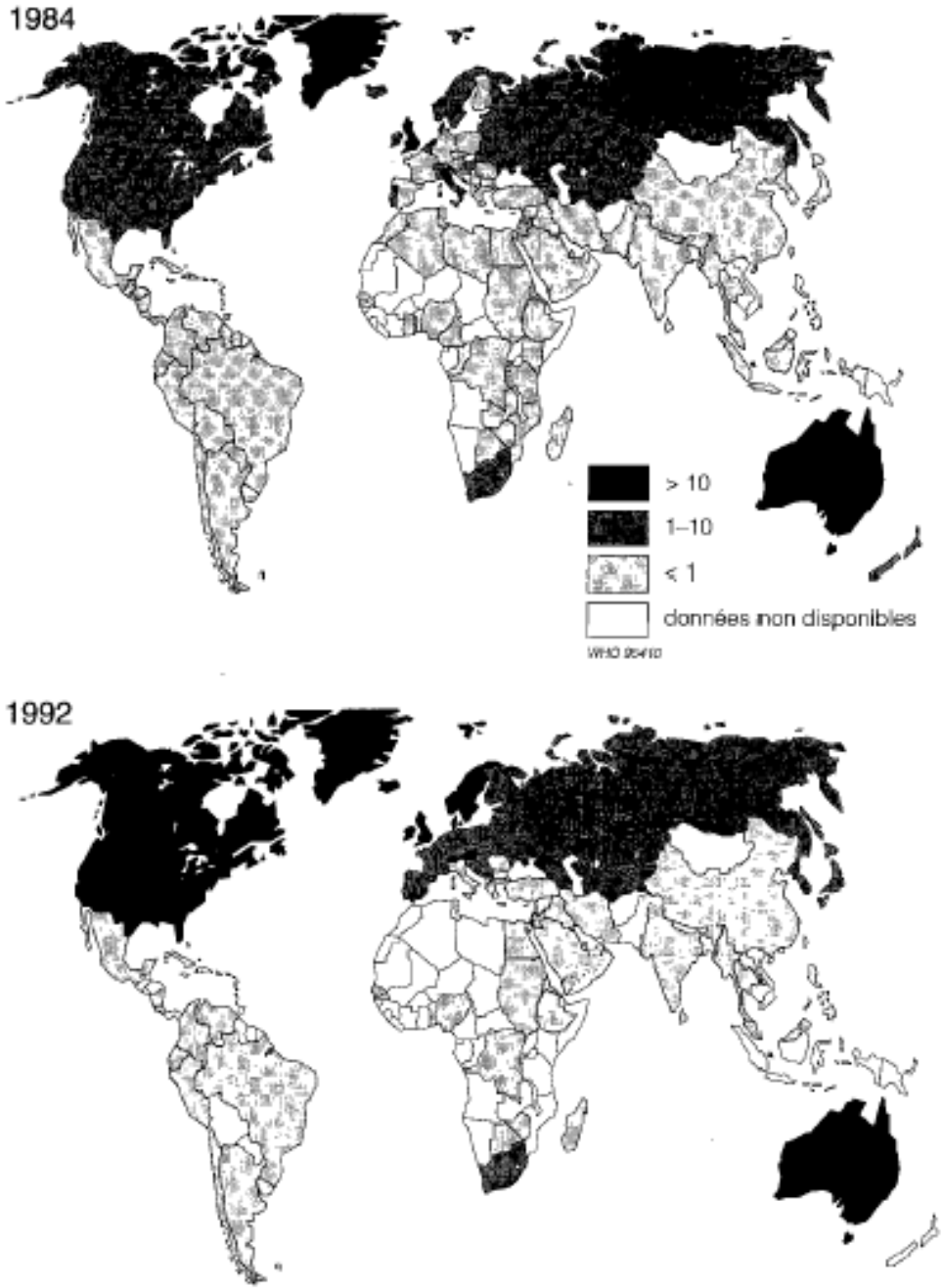
Co-thérapeutiques: antiémétiques, laxatifs

Traitements physiques et physiothérapie

Techniques de thérapie psychologique

Fig.: Schéma par paliers de l'OMS élargi pour le traitement analgésique (d'après Bader R., Gallacchi G. (2001) Schmerzkompendium. Schmerzen verstehen und behandeln. Thieme Verlag, Stuttgart.)

Fig. 3. Consommation de morphine en mg par personne, 1984 et 1992



Tiré de Problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes OMS, 1997

Mécanismes d'action

Non opioides

- Action périphérique
- Inhibition de cyclooxygénase $\Rightarrow$ diminution de la sensibilisation des fibres Aδ et C aux médiateurs algogènes (histamine, sérotonine, bradykinine, H+, K+ etc.)
- (action centrale possible : ex paracétamol)

Opioides

- Action centrale (μ, κ, δ, σ)
  - Agoniste pur de faible activité (ex. tramadol, dextropropoxyphène)
  - Agoniste pur de forte activité (ex. morphine, péthidine, fentanyl)
  - Agoniste-antagoniste (ex. buprénorphine) affinité plus forte que la morphine mais effet plafond
  - Antagoniste (ex. naloxone) antidote des morphiniques
- Action périphérique

Paracétamol (palier 1)

- Mode d'action : inhibition de la synthèse des prostaglandines
- Antalgique, antipyrétique, mais pas anti-inflammatoire
- Pas d'effet sur muqueuse gastrique
- Métabolisme : hépatique
- Dose max. /jour : 4 g.
  (Prudence chez la personne alcoolique et la personne agée)
- Demi-vie plasmatique : 2 heures ⇒ s'administre environ chaque 6 heures

Dafalgan® vs Perfalgan®

- F orale : >80 %,
- T max :
  - Cpr : 45-75 minutes
  - Cpr efferv. : 27 minutes
  - Cpr Odis : 50 minutes
- Un mythe : les formes linguales sont plus rapides que les formes habituelles.

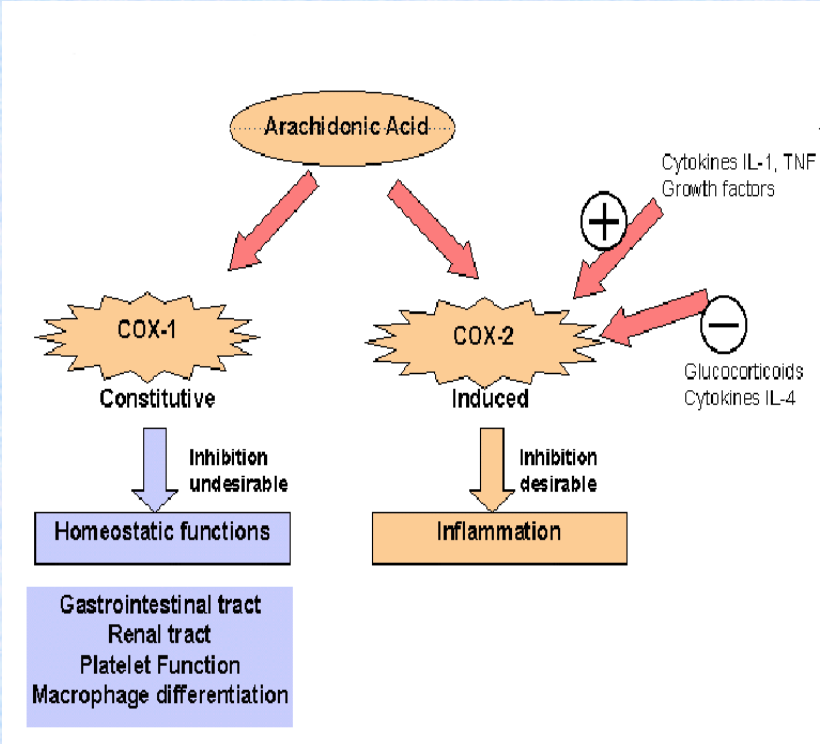
- F iv : 100 %
- T max : 15 minutes
- A administer en 15 minutes
- Durée de traitement limitée
- Coût : 27 fois plus cher que la voie orale

Aspirine et AINS (palier 1)

- Aspirine :
  - Antiagrégant (100-300 mg /jour) (par acétylation !)
  - Antalgique et antipyrétique
    (500-1000 mg /prise ⇒ 3 grammes / jour)
  - Anti-inflammatoire (3-6 g / jour)
- AINS : Anti-inflammatoire & Antalgique
  - COX II non sélectifs (diclofénac, ibuprofen, acide méfénamique, etc.)
  - COX II selectifs (celecoxib, rofecoxib, parecoxib)
- Mode d'action : inhibition de cyclooxygénase
- Antalgique, antipyrétique, et anti-inflammatoire
- Effet délétère sur la muqueuse gastrique
- Effet délétère sur fonction rénale

Selectivité Cox-2 :

- COX-2 : spécifique de l'inflammation
- Inhibition sélective ⇒ action sélective sur l'inflammation
  - Diminution du risque d'ulcère
  - Pas d'inhibition plaquettaire
  - **Mais** : pas d'avantage sur la fonction rénale par rapport aux AINS traditionnels

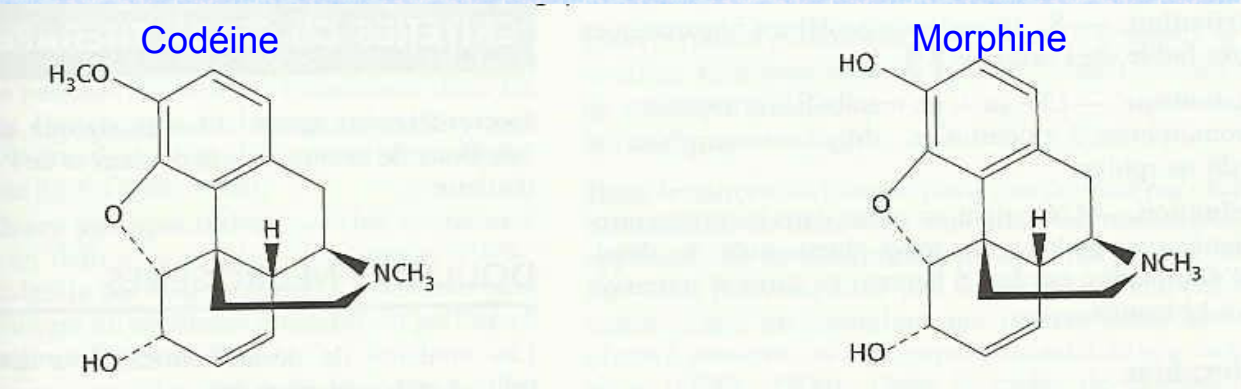


www.arthritis.co.za/ accès le 27.03.2004

celecoxib (Celebrex®),
rofecoxib (Vioxx®),
valdecoxib, parecoxib (Bextra®)

Codéine (palier 2)

- F orale : environ 70 %,
- T max : environ 1 heure
- Demi-vie : 2.5-3 heures
- Durée d'action 4-6 heures
- Effet analgésique par transformation en morphine (env. 10 %) (30 mg de codéine ≅ 3 mg de Morphine)
- Habituellement prescrit avec paracétamol
- Voie métabolique perturbée chez environ 10 % des patients



Tramadol (palier 2)

- F orale : > 90 %,
- T max : environ 2 heures
- Demi-vie : 8 heures
- Administration chaque 4-6 heures (pour la forme non retard)
- Forme orale retard (100, 150, 200 mg) s'administre aux 12 heures
- Effet plafond à 400 mg / jour

Morphine (palier 3)

- F orale : très variable 10 à 50 %
  - ⇒ Lors du passage de la voie parentérale à la voie orale (ou rectale), il faut s'attendre à un besoin en morphine deux à trois fois plus élevé.
- Demi-vie : 2-6 heures
- Durée d'action : 4-6 heures
- Métabolisme hépatique
  - Morphine 3 glucuronide (inactif)
  - Morphine 6 glucuronide (actif – s'accumule en cas d'IR)
- Constipation ! Nausées, vomissements !
- Formes « rapides » : Morphine buvable 1%, (éventuellement Sevredol®)

MST® : libération prolongée

- Cpr, Susp, Suppo
- Administration aux 12 heures (éventuellement aux 8 heures)
- Ne pas broyer (éventuellement couper)
- Sachet : administrer la solution immédiatement après sa préparation

Mythes concernant les morphiniques

- Les opiacés ont un effet délétère sur la fonction respiratoire.
- La dépendance psychique est un problème.
- L'accoutumance aux opiacés apparaît rapidement.
- La plupart des patients traités par opiacés ont besoin d'un antiémétique à titre prophylactique.
- L'utilisation des opiacés provoque fréquemment une sédation majeure et un état confusionnel.

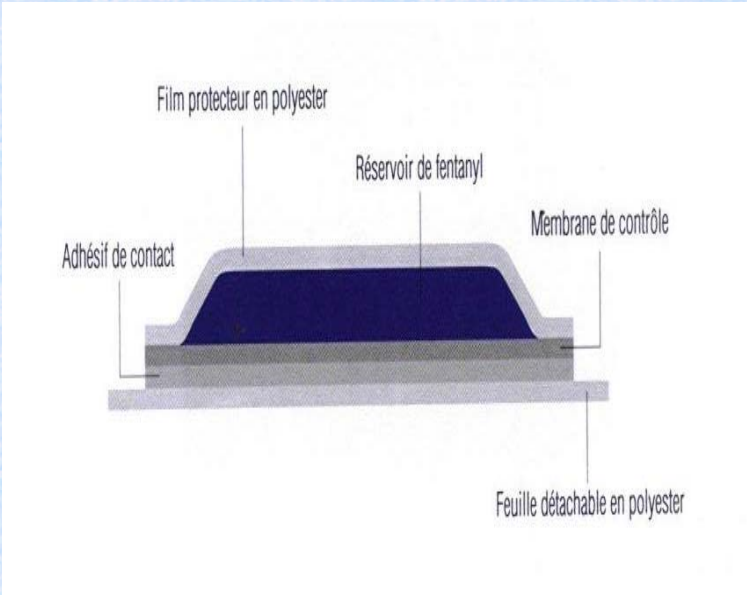
Voies d'administration

- Voie parentérale (IV, SC, IM)
- Voie orale :
  Tenir compte de la biodisponibilité lors du passage parentéral ⇒ per os
- Voie spinale
  - Péridurale : dose de morphinique 10 fois plus faible qu'en voie IV
  - Intrathécale : dose de morphinique 100 fois plus faible qu'en voie IV
- Voie transdermique / sublinguale
  permettent d'éviter l'effet de premier passage hépatique

Patch

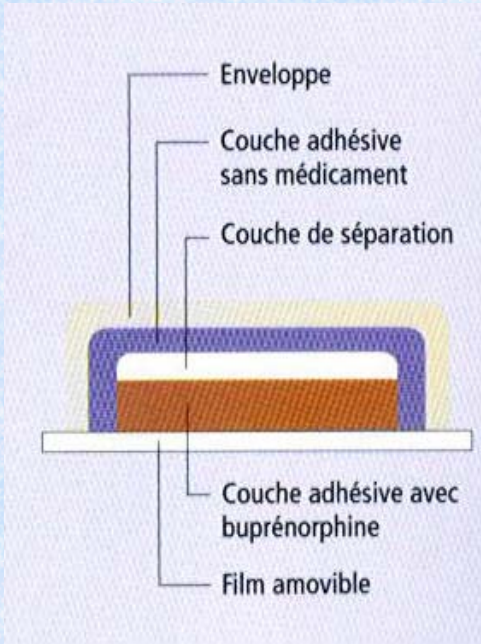
Type réservoir

- Le principe actif en solution ou suspension
- Membrane semi perméable qui régule la libération (constante au cours du temps).



Type matriciel

- Le principe actif est dissous ou dispersé dans une masse polymérique
- Pas de membrane



Durogesic® et Transtec®

- Peau sèche, saine et sans poil
  - couper les poils au ciseau, ne pas utiliser de rasoir, laver à l'eau
- Application de plusieurs patchs possible
- Apposer le patch en le comprimant durant 30 secondes
- Attention aux sources de chaleur et en cas de fièvre
- Douche et natation possibles
- Pratique du sport possible, à condition de ne pas trop transpirer
- Ne pas réutiliser un patch qui s'est décollé
- Alterner l'emplacement

- Élimination des patchs utilisés : pliés en 2 et retournés à la pharmacie pour destruction

Durogesic® (fentanyl)

- Délivre 25, 50 ,75, 100 mcg de fentanyl par heure durant 3 jours (si augmentation des douleurs au 3ème jour, changer chaque 2 jours)
- Ne pas couper le système
- Retard de l'effet à l'introduction du traitement ⇒ poursuivre l'administration de l'antalgique utilisé jusque-là durant les 12 premières heures
- Effet « réservoir » de la peau ⇒ traitement de remplacement avec d'autres opioïdes doit être instauré à une posologie faible qui est augmentée peu à peu
- Diminution progressive des doses à l'arrêt du traitement
- En réserve morphine à action rapide : équivalent de 1/3 de la dose quotidienne (exprimée en morphine) au besoin

Transtec® (buprénorphine)

- Délivre 35, 52.5 ou 70 mcg de buprénorphine par heure durant 3 jours
- Dose max 2 patchs de 70 mcg (en même temps)
- Le patch peut éventuellement être coupé
- Retard de l'effet à l'introduction du traitement ⇒ poursuivre l'administration de l'antalgique utilisé jusque-là durant les 12 premières heures
- Effet « réservoir » de la peau ⇒ ne pas administrer d'autres opiacés dans le 24 premières heures après retrait du Patch
- Diminution progressive des doses à l'arrêt du traitement
- En réserve Temgesic® sublingual : max. 2 cpr / jour

Doses équianalgésiques

Codéine orale (mg/24 heures)	120	240	360					
Tramadol oral (mg/24 heures)	150	300	450					
Morphine orale (mg/24 heures)	30	60	90	120	150	180	210	240
Durogésic® (mcg /heure)		25	50		75		100	
Temgesic® sublingal (mcg /24 heures)	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2
Transtec® (mcg /heure)	35		52.5	70	87.5	105	122.5	140

johnny.beney@ichv.ch

Co-analgésiques

	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique
Traitement médicamenteux		
1. Analgésiques non opiacés	+++	–
2. Analgésiques opiacés	+++	++
3. Antidépresseurs	+	+++
4. Antiépileptiques	(+)	+++
5. Neuroleptiques	+	++
6. Corticostéroïdes (intervention aiguë)	++	+

+++	parfaitement indiqués
++	bien indiqués
+	moyennement indiqués
(+)	indiqués dans certains cas
–	non indiqués

Tiré de « Vaincre la douleur » http://www.infodouleur.ch/web/fr/fachkraefte/pdf/Brochure_scientifique.pdf (accès le 31.03.2004)

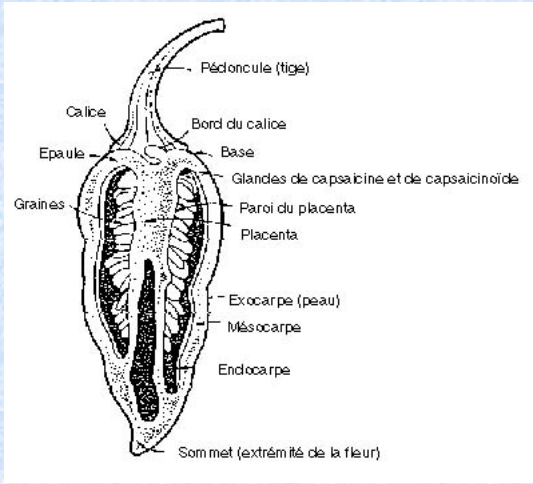
Antidépresseurs

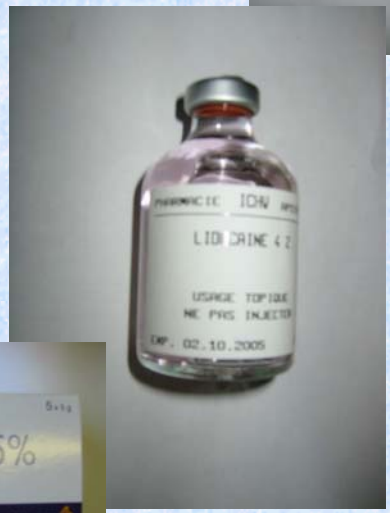
- Indications
  - douleurs neurogènes,
  - névralgies post-zostériennes
- Tricycliques
  - Amitriptyline (Saroten®)
    - Commencer par 25 mg / jour (10 mg chez sujet âgé)
    - Augmenter en fonction de l'efficacité et des EI
      (par palier de 25 mg par semaine – Dose max 150 mg/jour)
    - A prendre le soir (sédatif)
    - Effet anticholinergique (rétention urinaire)
    - Ne pas conclure à l'inefficacité d'un traitement avant 4 semaines
- Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine ne semblent pas être actifs

Anticonvulsivants

- Neurontin® (gabapentine)
  - Indications
    - douleurs neurogènes (diabétique en particulier)
    - névralgies post-zostériennes
  - 3 prises quotidiennes
  - 900 – 3600 mg / jour
  - Titration lente (effet sédatif)
- Rivotril® (clonazepam)
  - Utilisé plus rarement dans les douleurs neurogènes
  - 0.5 mg au coucher
  - Titration lente jusqu'à 0.5-1 mg 3 fois par jour

Application locale





Anesthésiques locaux

- Blocs locorégionaux (bupivacaïne)
- Anesthésie topique en vue du nettoyage mécanique et du débridement d'un ulcère de jambe. (EMLA®)
- Douleur à la suite d'une névralgie post-zostérienne (Neurodol®)
  - Peu intacte
  - Maximum 12 heures
  - Peut être découpé, max 3 emplâtres

EMLA crème

- Mélange de lidocaïne et prilocaïne
- Appliquer une couche épaisse d'Emla Crème (env. 1-2 g/10 cm², jusqu'à 10 g au total) sur la zone à traiter et la recouvrir d'un pansement occlusif.
- Le temps d'application requis est d'au moins 30 minutes. Un prolongement du temps d'application jusqu'à 60 minutes peut produire une anesthésie plus profonde.
- Commencer les soins aussitôt (dans les 10 minutes) après avoir enlevé la crème.
- Passage dans la circulation générale, mais les taux mesurés restent acceptables pour des doses allant jusqu'à 10 g par application (pas de données pour doses plus élevées)

Capsaïcine

- Crème à 0.025 % (éventuellement 0.075 %)
- Préparée par pharmacie
- Névralgie post-zostérienne
- Appliquer la crème à la capsaïcine sur les surfaces cutanées atteintes 3-4 fois/jour au moins (pour déplèter, inhiber la synthèse et le transport de la substance P)
- EI : sensation de brûlures transitoires qui disparaissent après quelques applications
- Appliquer avec des gants et laver les mains ensuite avec du savon
- Début de l'effet après 2-4 semaines (max 4-6 semaines)

Sudeck

- Miacalcic® (calcitonine)
  - Figure dans le top 10 de la CRR
  - Pour le spray, préciser au patient d'alterner les narines (il ne s'agit pas de faire un spray dans chaque narine !)
  - Traitement d'environ 6 semaines (synchroniser la fin du traitement avec celle du spray)
  - Conservation :
    - non entamé au réfrigérateur,
    - entamé : à température ambiante en position debout
- Catapressan® patch (clonidine)
  - Type réservoir (www.alza.com/alza/dtrans)
  - Délivre 0.1 ou 0.2 mg /jour de clonidine durant 1 semaine
  - Alterner l'emplacement tout en restant sur la zone de l'articulation atteinte
  - Si nécessaire utiliser le couvre-patch
  - Cf document « Mode d'emploi Catapressan patch » distribué en juillet 2002

Interventions du pharmacien

- Traitement : TRAMAL RET 100 MG 1-0-1-0
  Intervention : Préférer un horaire à intervalle fixe (aux 12 H), Introduire une réserve, par exemple TRAMADOL 50 MG (=4 pushs) max. 4 fois par jour

- Traitement : ttt d'office: DAFALGAN 1 G CPR 1-1-1-0, ttt en réserve DAFALGAN 1 G CPR max. 3/j
  Intervention : dose totale possible 6 G /j ajuster à dose totale max. de 4 G

- Traitement : TRAMAL RETARD en réserve
  Intervention : Utiliser une forme rapide de manière à soulager plus rapidement le patient si nécessaire

- Traitement : MORPHINE 20 gouttes en réserve max. 4 fois par jour
  Intervention : prescrire en MG et sortir en ML (flacons avec pipette graduée en ML): MORPHINE SOL 1% 10 MG max. 4 fois par jour

- Traitement : MST CONTINUS 30 MG CPR 8H - 20H dans ttt au long cours sans laxatif avec constipation probable:
  Intervention : introduire IMPORTAL 30 ML le soir et évaluer

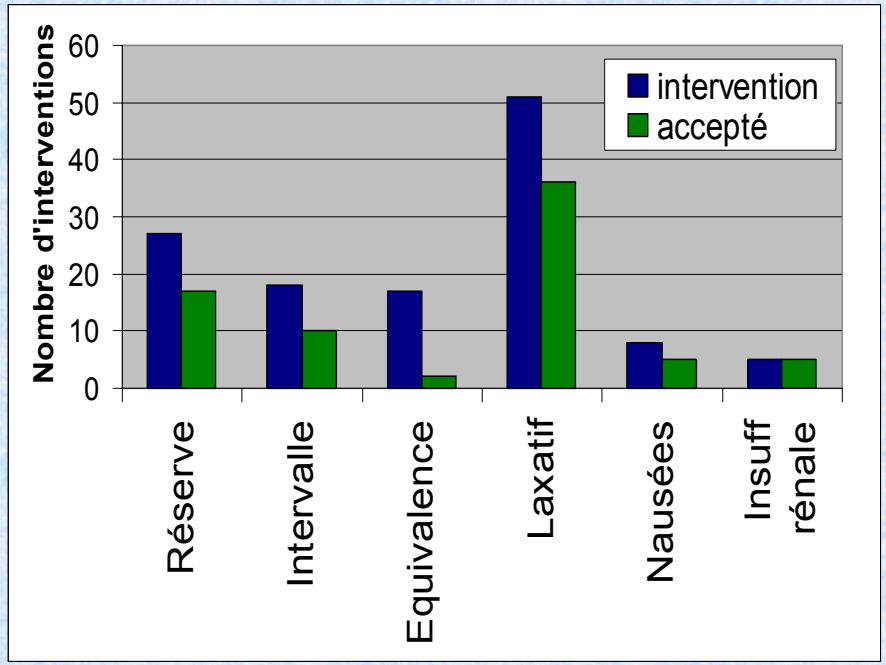
Interventions du pharmacien

- Antonioli et al, 1994
  - Revue de 37 cas dans un service de médecine
    - Intervalle d'administration de la morphine solution orale incorrect dans 33% des cas
    - Traitement prophylactique de la constipation dans seulement 16% des cas

Messerli et al, 2001

Analyse de l'application des recommandations OMS
Acceptation des interventions du pharmacien dans un service de médecine et un service d'oncologie
32 patients dans chaque service

2 interventions en moyenne par patient traité par opiacé visant une conformité avec les recommandations OMS
(dont 59 % acceptées)



Quel suivi ?

Prévention des effets indésirables

- Palier 1
  - Si possible préférer le paracétamol aux AINS (tolérance gastrique et rénale)
  - AINS : penser à une protection gastrique (en particulier chez la personne âgée, en cas d'antécédent d'ulcère, en cas d'administration concomittante de corticoïdes)
- Opiacés :
  - administration de métoclopramide ou dompéridone en cas de nausées ou vomissements (qui s'estompent après quelques jours)
  - laxatif d'office
  - baisser les doses en cas de confusion, hallucination, cauchemar
  - ne pas arrêter brutalement le traitement

Quel suivi ?

Evaluation de la douleur

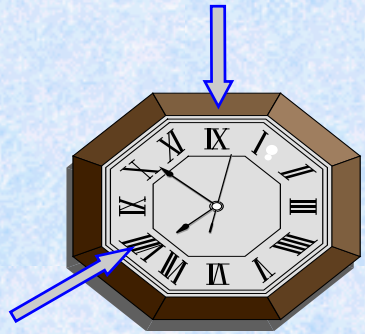
1. Croire le malade
2. Susciter le dialogue
3. Evaluer l'intensité de la douleur
4. Recueillir une description détaillée de la douleur et établir son évolution temporelle

Tiré de Traitement de la douleur cancéreuse OMS, 1997

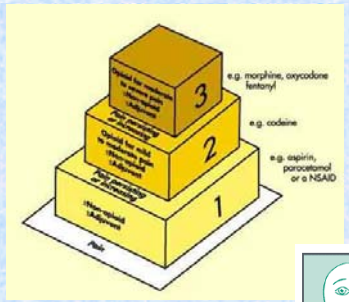
Conclusion : Recommandations de l'OMS

- By the mouth (or by the skin)

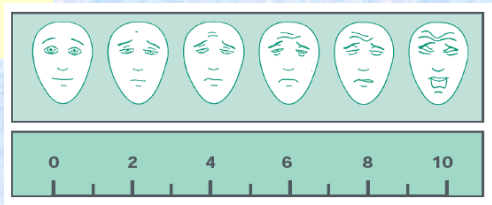
By the clock



By the ladder



For the individual



Attention to detail

Permet de soulager la douleur cancéreuse chez 70 à 90 % des patients.

Adapté de Traitement de la douleur cancéreuse OMS, 1997

Quelques sites

- http://www.institut-upsa-douleur.org/
  L'Institut UPSA de la Douleur, association sans but lucratif régie par la loi de juillet 1901, a été fondé en 1993. Il est placé sous le contrôle d' un Conseil Scientifique composé de personnalités du monde médical et scientifique et de membres des Laboratoires UPSA. Autorité indépendante, le Conseil Scientifique a pour rôle d'orienter les actions de l'Institut et de veiller à leur réalisation.
  « L'infirmière et la douleur »
- http://www.infodouleur.ch/
  Le groupement d'intérêt contre la douleur chronique se compose de personnes et d'institutions qui s'engagent pour ce sujet: médecins, pharmaciens, personnel soignant, thérapeutes, organisations de patients, cliniques, ligues et autres institutions.
  « Vaincre la douleur»; « Guide des antalgiques »
- http://www.dolor.ch/indexf.html
  Publication en collaboration avec la Société suisse pour l'étude de la douleur.
  « Liste de contrôle à l'intention du personnel soignant »